



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

### Klassierung.

**12.p, 10/01**

**Int. Cl.:**

**C 07 d**

Gesuchsnummer:

14086/64

Anmeldungsdatum:

4. Mai 1960, 18 Uhr

**Prioritäten:**

USA, 26. Oktober 1959 und

4. März 1960

(848 559, 12681)

Patent erteilt:

30. April 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. August 1965

## HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

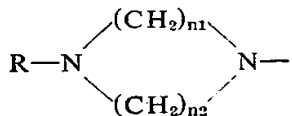
## Verfahren zur Herstellung neuer Diazoverbindungen

Robert Paul Mull, Florham Park (N. J., USA), ist als Erfinder genannt worden

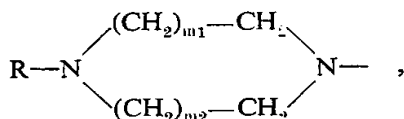
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, gegebenenfalls in der Guanidino-  
gruppe und im Azaalkyleniminoring weiter substitu-  
tierten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen, in  
denen der Aza-alkyleniminorest 3-8 Kohlenstoff-  
atome als Ringglieder enthält, R für unsubstituierte  
oder substituierte aliphatische, alicyclische oder aro-  
matische Kohlenwasserstoffreste oder heterocyclische  
Reste steht und der Alkylrest die Guanidino- von der  
Iminogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome trennt.

In den neuen Verbindungen ist die Guanidino-  
gruppe vornehmlich nicht weiter substituiert, sie  
kann jedoch auch weiter substituiert sein, z. B. durch  
aliphatische Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise  
15 Niederalkylgruppen, wie Methyl, Äthyl, n- oder  
i-Propyl.

Die N-R-Aza-alkyleniminogruppe bildet einen 5-10gliedrigen, vornehmlich aber mit 4-6 Ringkohlenstoffatomen einen 6-8gliedrigen Ring, in denen die Kohlenstoffglieder vorzugsweise unsubstituiert sind; sie können aber auch beispielsweise durch Kohlenwasserstoffreste, speziell Niederalkyl-, wie Methyl- oder Äthylgruppen, substituiert sein. Der N-R-Aza-alkyleniminogruppe kommt vornehmlich die Formel



30 zu, in der  $n_1$  und  $n_2$  eine der Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet, wobei als Summe, das heißt  $n_1 + n_2$ , die Zahlen 4, 5 oder 6 gebildet werden und R die oben angegebene Bedeutung hat. Eine bevorzugte Gruppe solcher Radikale hat die Formel



worin  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 1 oder 2, vorzugsweise beide für 1 stehen, und R wieder die angegebene Bedeutung zukommt.

Für die Aza-alkyleniminogruppe können besonders angeführt werden:

4-R-Piperazino, 4-R-4-Aza-hexylenimino,

4-R-4-Aza-heptylenimino,

5-R-5-Aza-heptylenimino oder

4-R-2-Methyl-piperazino,

4-R-2,6-Dimethyl-piperazino,

4-R-2,2,6,6-Tetramethyl-piperazino oder

4-R-2,2,7,7-Tetramethyl-4-aza-hexylen-imino,

worin R die eingangs angeführte Bedeutung hat.

Steht R für einen aliphatischen, alicyclischen oder alicyclisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, so ist darunter vornehmlich ein solcher mit höchstens 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, beispielsweise Alkylgruppen, speziell solche mit 1–7 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Prozyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl oder n-Heptyl, aber auch n-Oktyl, 2,2,3,3-Tetramethyl-butyl, 5,5-Dimethylhexyl, n-Nonyl oder n-Decyl, oder Cycloalkylreste mit 3–7, speziell 5–6, Ringkohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Alicyclisch-aliphatische Reste R sind speziell Cycloalkyl-niederalkylreste, die 3–7, vornehmlich 5–6 Ringkohlenstoffatome und 1 bis 4 Kettenkohlenstoffatome enthalten, z. B. Cyclopentyl-methyl, 1-Cyclopentyl-äthyl, 3-Cyclopentyl-propyl, Cyclohexyl-methyl oder 2-Cyclohexyl-äthyl. Hierbei können die genannten alicyclischen Reste, z. B. die Cycloalkylgruppen, durch andere aliphatische Kohlenwasserstoffreste, gewöhnlich Niederalkylgruppen, wie Methyl oder Äthyl, substituiert sein.

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell die oben genannten Alkylgruppen mit 1–7 C-Atomen, können auch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene andere Substituenten enthalten. Solche sind beispielsweise sauerstoffhaltige Gruppen, wie freies oder veräthertes Hydroxyl, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy oder i-Butoxy, oder Polyalkylenoxy, wie Polyäthylenoxy oder Polypropylenoxy, wobei die Polyalkylenoxyreste 2–20 Niederalkylenoxygruppen enthalten und die endständige Hydroxylgruppe auch veräthert sein kann, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy oder Äthoxy, bedeutet. Weiter kann eine verätherte Hydroxylgruppe auch Aryloxy, wie Phenoxy, oder Aralkoxy, wie Benzyloxy, Diphenyl-methoxy oder (p-Chlorphenyl)-phenyl-methoxy, bedeuten.

Andere Substituenten der aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell der Alkylgruppen mit 1 bis 7 C-Atomen, sind stickstoffhaltige Gruppen, wie freie, mono- oder disubstituierte Aminogruppen, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, Arylamino, wie Phenylamino, araliphatisches Amino, speziell Aralkylamino, wie Phenyl-niederalkylamino, z. B. Benzyl-amino oder  $\beta$ -Phenyläthylamino, oder vorzugsweise disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkylamino, worin Niederalkyl 1–4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Dimethylamino, Methyl-äthylamino, Diäthylamino, Di-n-propylamino, Di-i-propylamino, oder N-Niederalkyl-cycloalkylamino, wie N-Methyl-cyclopentylamino oder N-Äthyl-cyclohexylamino, oder N-Niederalkyl-arylamino, speziell N-Niederalkyl-aralkylamino, wie N-Methyl-benzylamino oder N-Methyl- $\beta$ -phenyläthylamino, oder Alkylenimino, Oxa-, Thia- oder Aza-alkylenimino, die 4 bis 6 Ringkohlenstoffatome enthalten, wie Pyrrolidino, 2-Methyl-pyrrolidino, Piperidino, 2-, 3- oder 4-Methyl-piperidino, 3-Hydroxy-piperidino, 3-Acetoxy-piperidino, 3-Hydroxymethyl-piperidino, Hexamethylenimino, Morpholino, Piperazino, 4-Methyl-piperazino, 4-Hydroxyäthyl-piperazino, 4-Acetoxyäthyl-piperazino oder 4-( $\beta$ -Polyäthylendioxy-äthyl)-piperazino.

Weiter seien noch Mercapto oder veräthertes Mercapto, wie Niederalkyl-, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto genannt, oder Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, wobei auch mehrere Halogenatome ein oder mehrere Kohlenstoffatome des Kohlenwasserstoffrestes substituieren können.

Wird das Radikal R durch ein Arylradikal repräsentiert, so ist darunter vornehmlich ein mono- oder bicyclisches Arylradikal, wie Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, zu verstehen. Solche Reste können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten enthalten. Solche Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder tert. Butyl, die Hydroxylgruppe, veräthertes Hydroxy, wie Niederalkoxy, z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy oder n-Butoxy, Niederalkylendioxy, wie Methylendioxy, Mercapto, veräthertes Mercapto,

speziell Niederalkylmercapto, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto, Carboxy, freies Amino, mono-substituiertes Amino, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, speziell aber disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkyl-amino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Halogen-niederalkyl, wie Trifluormethyl.

Heterocyclische Reste R sind vornehmlich mono- oder bicyclische Reste, welche ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatome als Ringglieder enthalten und vorzugsweise der penta- oder hexacyclischen Reihe angehören. Als solche Reste können beispielsweise genannt werden: Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Pyridazyl, z. B. 3-Pyridazyl, Pyrimidyl, wie 2- oder 4-Pyrimidyl, Pyrazyl, z. B. 2-Pyrazyl, Pyreryl, wie 2-Pyreryl, Thienyl, z. B. 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl. Die heterocyclischen Reste können unsubstituiert oder durch die gleichen, für die Arylreste angegebenen Gruppen substituiert sein.

Araliphatische oder heterocyclisch-aliphatische Reste R enthalten als aliphatischen Teil speziell einen Alkylenrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen und als Aryl- bzw. heterocyclische Gruppen solche der oben angegebenen Art. Als Beispiele seien angeführt:

Benzyl, Diphenylmethyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenyl-äthyl, 3-Phenyl-propyl, Naphthyl-(1)-methyl, Naphthyl-(2)-methyl, 2-Phenyl-äthenyl, 3-Phenyl-propenyl-(2) oder 1-Naphthyl-(2)-äthenyl oder Pyridyl-(2)-methyl, Pyridyl-(3)-methyl, Pyridyl-(4)-methyl, 2-Pyridyl-(4)-äthyl, Pyridazyl-(4)-methyl, Pyrimidyl-(2)-methyl, Pyrimidyl-(4)-methyl, Pyrazyl-(2)-methyl, Thiophenyl-(2)-methyl oder Furfuryl,

wobei die aromatischen bzw. heterocyclischen Reste wie oben angegeben substituiert sein können.

In den neuen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen wird die Aza-alkyleniminogruppe von der Guanidinogruppe durch 2–7 Kohlenstoffatome des Alkylenrestes getrennt. Vorzugsweise enthält dieser Alkylenrest 2–3 Kohlenstoffatome, der die oben genannten Gruppen durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt. Solche Reste sind beispielsweise 1,2-Äthylen, 1,2-Propylen, 2,3-Propylen, 1,3-Propylen, aber auch 2,3-Butylen, 1,3-Butylen, 1,4-Butylen, 1,4-Pentylen oder 1,5-Pentylen.

Als Salze der neuen Verbindungen kommen vornehmlich therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze, z. B. solche von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder von organischen Säuren, z. B. Essig-, Propion-, Glykol-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Citracon-, Hydroxymalein- oder Dihydroxymaleinsäure, oder Benzoe-, Phenylessig-, 4-Amino-benzoe-, 4-Hydroxy-benzoe-, Anthranil-, Zimt-, Mandel-, Salicyl-, 4-Amino-

5

10

20

Eine bevorzugte Gruppe der (N-R-Aza-alkyl-  
imino-alkyl)-guanidine bilden solche der Formel I



33

5



hervorzuheben, worin R einen Alkylrest mit 1-7, speziell 1 bis 4, Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl,

60

80

85

90

95

Weitere Endstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens sind z. B. solche der Formel II mit:

5	R	m <sub>1</sub>	m <sub>2</sub>	A
	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
10	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	3,4-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
15	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -
20	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	2	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	2	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2	2	-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	1	1	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -
	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	1	2	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	2	2	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
30	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
35	sek. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	tert. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
40	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	CH <sub>3</sub> O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	CH <sub>3</sub> O-(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O) <sub>9</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -CHO-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
45	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	CH <sub>3</sub> -N<img alt="cyclohexane ring" data-bbox="185 725 285 750"/>-N-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
50	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH-	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	Naphthyl-(1)-CH <sub>2</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
55	CH <sub>3</sub> -	1	1	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2	2	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2	2	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2	2	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -
60	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	1	2	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -

Die neuen Guanidine und ihre Salze können als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man in entsprechenden (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen oder ihren Salzen, worin an mindestens einem Stickstoffatom benachbarten Alkylenkohlenstoffatom zwei Wasserstoffatome durch die Oxo- oder Thionogruppe ersetzt sind, die Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen durch Reduktion in Methylengruppen überführt, wobei in den Ausgangsstoffen R die eingangs erwähnte Bedeutung hat. Wenn erwünscht, können erhaltene Salze in die freien Verbindungen oder erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäße Reduktion, z. B. der (N-R-Aza-alkylenimino)-alkancarbonsäureguanide, der Guanidinoniederalkancarbonsäure-(N-R-aza-alkylenimide) oder der entsprechenden Thiocarbonsäureguanide bzw. -imide oder ihrer Salze, kann wie folgt vorgenommen werden:

Eine Carbonylgruppe kann beispielsweise durch Einwirkung eines Dileichtmetallhydrids, speziell eines Alkalimetall-aluminiumhydrids, wie Lithium- oder Natriumaluminiumhydrid, oder eines Erdalkalimetall-aluminiumhydrids, wie Magnesium-aluminiumhydrid oder Aluminiumhydrid selbst, zur Methylengruppe reduziert werden. Falls notwendig, können die Reduktionsmittel auch gemeinsam mit Aktivatoren, z. B. Aluminiumchlorid, angewendet werden. Die Reduktion mit den genannten Hydriden wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, z. B. eines aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder cyclischen Äthers, wie Diäthyl- oder Dipropyläther, Anisol, Diphenyläther, Tetrahydrofuran oder p-Dioxan, durchgeführt, und, falls erwünscht, bei erhöhter Temperatur und/oder in Anwesenheit eines Inertgases, z. B. Stickstoff.

Die Reduktion der Carbonylgruppe kann aber auch durch Einwirkung von Wasserstoff in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, z. B. Kupfer-Chrom-Katalysatoren, in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und, falls notwendig, bei erhöhtem Druck erfolgen. Auch kann man elektrolytisch an Kathoden mit hoher Überspannung, wie Quecksilber-, Blei-amalgam- oder Bleikathoden reduzieren. Als Katholyt kann beispielsweise eine Mischung von Wasser, Schwefelsäure und einer Niederalkancarbonsäure, z. B. Essig- oder Propionsäure, verwendet werden. Die Anoden mögen aus Platin, Kohle oder Blei bestehen und als Anolyt verwendet man vorzugsweise Schwefelsäure.

Die Reduktion der Thiocarbonylverbindungen kann beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart frisch bereiteter Hydrierkatalysatoren, z. B. Raney-

Nickel, und eines Verdünnungsmittels, z. B. eines Niederalkanols, wie Methanol oder Äthanol, erfolgen oder, wie oben angegeben, durch elektrolytische Reduktion.

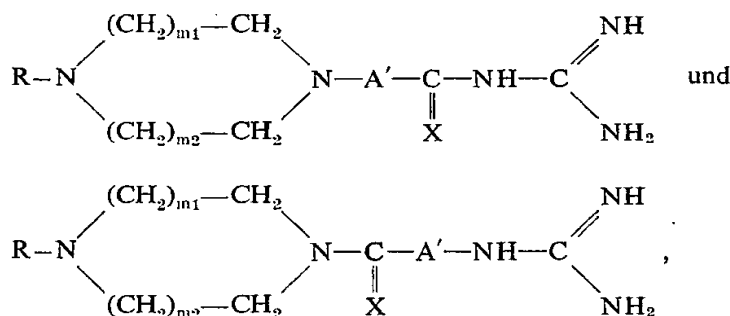
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Guanide oder Imide bzw. die entsprechenden Thioverbindungen werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man reaktionsfähige, funktionelle Derivate von (N-R-Aza-alkylenimino)-alkancarbonsäuren mit einem Guanidin oder solche von Guanidino-alkancarbonsäuren mit einem N-R-Aza-alkylenimin umsetzt. Reaktionsfähige, funktionelle Carbonsäurederivate sind beispielsweise Ester, etwa Niederalkyl-, wie Methyl- oder Äthylester, oder aktivierte Ester mit reaktiven Mercaptanen, z. B. Mercapto-essigsäure, oder mit reaktiven Hydroxylverbindungen, z. B. Glykolsäurenitril. Solche Ester können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Andere funktionelle Derivate sind z. B. die Säureadditionssalze von Säurehalogeniden, wie die Hydrochloride von Säure-

chloriden, die ebenfalls in an sich bekannter Weise hergestellt werden können.

Die Umsetzung der genannten reaktionsfähigen, funktionellen Carbonsäurederivate mit den Guanidinen bzw. N-R-Aza-alkylenimininen erfolgt z. B. bei Anwendung eines Säurehalogenids, vorzugsweise in einem polaren hydroxylgruppenfreien Lösungsmittel, z. B. Dimethylformamid, Diäthylglykoldimethyläther, p-Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Thioverbindungen können beispielsweise aus den entsprechenden, vorerwähnten Guaniden oder Imiden durch Behandlung mit Sulfurierungsmitteln, wie Di- oder Tetraphosphortrisulfid oder Phosphorpentasulfid, hergestellt werden. Sie können auch intermediär bei der elektrolytischen Reduktion der Guanide bzw. Imide in Gegenwart von Alkalimetallsulfiden, z. B. Natriumsulfid, entstehen.

Besonders wertvolle Ausgangsstoffe sind solche der Formeln



worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl steht,  $m_1$  und  $m_2$  die vorerwähnte Bedeutung haben, X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, und A' für eine Methylen-, 1,1-Äthylen- oder 1,2-Äthylengruppe steht, oder deren Salze, z. B. 4-Methylpiperazinoessigsäureguanid oder 1-(Guanido-acetyl)-4-methyl-piperazin.

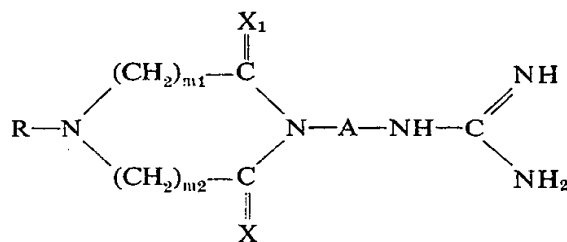
Bilden in den (N-R-Aza-alkylenimino)-alkylguanidinen oder deren Salzen ein oder zwei dem Aza- oder Iminostickstoff benachbarte Kohlenstoffatome eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe, so kann diese ebenfalls, wie oben ausgeführt wurde, in eine Methylengruppe überführt werden, beispielsweise durch Reaktion der entsprechenden Verbindungen mit einem Aluminiumhydrid, durch Hydrierung oder durch elektrolytische Reduktion.

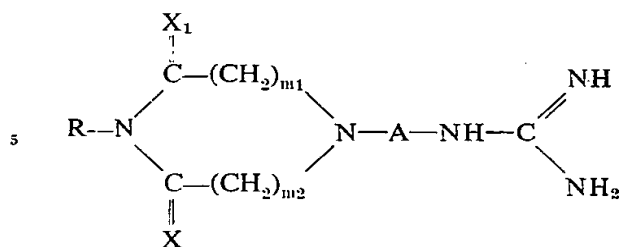
Die hierfür verwendeten Ausgangsstoffe können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man in N-R-Aza-alkylenimine, die ein oder zwei dem Aza- oder Iminostickstoff benachbarte Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen enthalten, eine Aminoalkylgruppe einführt, z. B. durch Reduktion des genannten Imins mit einem Niederalkencyanid, z. B. Acrylnitril, oder speziell einer Alkalimetall-, wie Lithium- oder Natriumverbindung, des ringsubstituierten N-R-Aza-alkylenimins mit einem Halogen-niederalkylcyanid,

z. B. Chloracetonitril, worauf man im erhaltenen ringsubstituierten (N-R-Aza-alkylenimino)-niederalkylcyanid die Cyangruppe zur Methylenamino-Gruppe reduziert und erhaltene Amine in die Guanidine, z. B. durch Behandlung mit einem Salz eines S-Niederalkyl-isothioharnstoffes, wie S-Methylisothioharnstoff-sulfat, überführt.

In den durch Sauerstoff ringsubstituierten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen kann die Carbonylgruppe in eine Thiocarbonylgruppe dadurch umgewandelt werden, daß man solche Verbindungen beispielsweise mit einem Sulfurierungsmittel, wie Phosphortri- oder pentasulfid, behandelt.

Von den genannten Ausgangsstoffen sind solche der Formeln





bevorzugt, worin R,  $m_1$ ,  $m_2$ , A und X die vorgenannte Bedeutung haben und  $\text{X}_1$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder 2 Wasserstoffatome steht, sowie deren Salze, z. B.

- 2-(4-Methyl-2-oxo-piperazino)-äthyl-guanidin,
- 2-(4-Methyl-4-aza-2-oxo-hexylenimino)-äthyl-guanidin,
- 2-(5-Methyl-5-aza-2-oxo-heptylenimino)-äthyl-guanidin,
- 2-(4-Methyl-2,6-dioxo-piperazino)-äthyl-guanidin,
- 2-(4-Methyl-2-oxo-6-thiono-piperazino)-äthyl-guanidin,
- 2-(4-Methyl-3-oxo-piperazino)-äthyl-guanidin,
- 2-(4-Methyl-3,5-dioxo-piperazino)-äthyl-guanidin oder
- 2-(4-Methyl-4-aza-3-oxo-hexylenimino)-äthyl-guanidin.

Die beiden Verfahrensweisen können auch kombiniert werden, das heißt es können die neuen Verbindungen nach den vorerwähnten Methoden, z. B. auch aus (N-R-Aza-alkylenimino)-alkancarbonsäure- oder -thiocarbonsäureguaniden bzw. Guanidino-alkancarbonsäure- oder -thiocarbonsäure-(N-R-aza-alkylenimiden), worin der Aza-alkyleniminoring ein oder zwei Carbamyl- oder Thiocarbamylgruppen enthält, hergestellt werden. Die hierfür benötigten Ausgangsstoffe können analog der oben genannten Herstellungsverfahren erhalten werden.

Die neuen Guanidinverbindungen können entweder als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Ein Salz kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem stark alkalischen Mittel, wie wäßrigem Alkalimetallhydroxyd, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder mit starken Anion-Austauscherharzen, wie quaternären Ammonium-Austauscherharzen, in die freie Verbindung übergeführt werden. Von den freien Basen können mit geeigneten, beispielsweise den eingangs erwähnten, anorganischen oder organischen Säuren therapeutisch anwendbare Additionssalze hergestellt werden. Die Umsetzung mit Säuren erfolgt vorzugsweise in geeigneten Verdünnungsmitteln, z. B. Niederalkanolen, wie Methanol, Äthanol, n-Propanol oder i-Propanol, Äthern, wie Diäthyläther oder Dioxan, Estern, wie Essigsäureäthylester oder Mischungen dieser. Hierbei können basische, neutrale, saure oder gemischte Salze erhalten werden.

Für das genannte Verfahren lassen sich auch solche Derivate der Ausgangsstoffe verwenden, die sich unter den Reaktionsbedingungen zu den ge-

nannten Ausgangsstoffen umwandeln. Vornehmlich werden solche Ausgangsmaterialien verwendet, die die eingangs erwähnten bevorzugten Verbindungen ergeben.

Die Temperaturen sind in den folgenden Beispielen in Celsiusgraden angegeben.

### Beispiel 1

Zu einer Mischung von 20 g 1-Methyl-piperazin und 200 cm<sup>3</sup> Benzol fügt man unter Rühren 13,6 g Chloracetylguanid, erwärmt 1 Stunde, filtriert das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen und engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein.

Das erhaltene rohe (4-Methyl-piperazino)-acetylguanid suspendiert man in Tetrahydrofuran und versetzt damit eine am Rückflußkühler siedende Mischung von 6 g Lithiumaluminiumhydrid und Tetrahydrofuran. Nach Beendigung der Reaktion zerstört man das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch Zusatz von Wasser und wäßriger Natronlauge. Das ausgefallene feste Material filtriert man ab, säuert das Filtrat mit Schwefelsäure an und kristallisiert das erhaltene 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylguanidin-sulfat aus wäßrigem Äthanol, F. 193–198° (Zersetzung).

In analoger Weise kann man andere 2-(4-R-Piperazino)-äthyl-guanidine und deren Salze, vornehmlich therapeutisch anwendbare Mineralsäureadditionssalze, wie Sulfate, herstellen, z. B.:

- 2-(4-n-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-i-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-n-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-i-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-sek. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-tert. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-n-Pentyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-n-Hexyl-piperazino)-äthyl-guanidin oder
  - 2-(4-n-Heptyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
- aber auch
- 2-(4-β-Methoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-{4-[2-(ω-Methoxy-nona-äthylenoxy)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-β-Diphenylmethoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-β-Dimethylaminoäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-{4-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-p-Tolyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazino]-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-Diphenylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-piperazino]-äthyl-guanidin,
  - 2-(4-α-Naphthylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
  - 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-1-methyl-guanidin,
  - 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-methyl-guanidin oder

- 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-diäthyl-guanidin,  
 2-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-äthyl-guanidin,  
 dessen Sulfat bei 272° (Zersetzung) schmilzt;  
 4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butyl-guanidin,  
 dessen Sulfat bei 280–283° unter Zersetzung  
 schmilzt;  
 2-(4-β-Phenyläthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 Sulfat F. 266–271° (aus wäbrigem Äthanol);  
 2-(4-β-Diäthylamino-äthyl-piperazino)-äthyl-  
 guanidin, Sulfat F. 208–212° (aus Äthanol-  
 Diäthyläther);  
 2-(4-p-Chlorphenyl-piperazino)-äthyl-guanidin,  
 Sulfat F. 250–265° (Zersetzung)  
 (aus wäbrigem Äthanol);  
 2-(4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-äthyl-  
 guanidin, Sulfat F. 225–231° (Zersetzung)  
 (aus Äthanol-Diäthyläther);  
 2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin,  
 Sulfat F. 137–140° (aus wäbrigem Äthanol);  
 2-(4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin,  
 Sulfat F. 205–207° (aus Äthanol-Diäthyl-  
 äther);  
 2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin,  
 Sulfat F. 198–215° (aus Methanol-Diäthyl-  
 äther);  
 2-(5-Benzyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin,  
 Sulfat F. 188–191° (aus Äthanol);  
 2-(4-Äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat,  
 F. 201–203°;  
 2-(4-Benzyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat,  
 F. 185–190°;  
 3-(4-Methyl-piperazino)-propyl-guanidin, welches  
 nach Umkristallisieren aus wäbrigem Äthanol  
 bei 99–100° schmilzt;  
 2-(4-Phenyl-piperazino)-äthyl-guanidin, dessen  
 Sulfat bei 256–258° unter Zersetzung schmilzt.

### Beispiel 2

Zu einer Mischung von 2,34 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat und 10 cm<sup>3</sup> Methanol fügt man 3 cm<sup>3</sup> wäßrige 8n Salzsäure zu und erhitzt die Mischung, bis sich alles gelöst hat. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und bei 50–55° und 20 mm Druck getrocknet; er stellt das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-dihydrochlorid-sulfat-hydrat dar, F. 198,8 bis 200°.

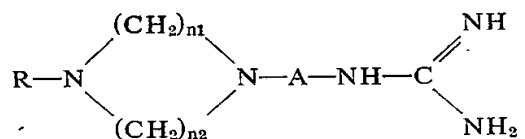
### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen, gegebenenfalls in der Guanidinogruppe und im Azaalkyleniminoring weiter substituierten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen, worin der Aza-alkyleniminorest 3–8 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält, R für unsubstituierte oder substituierte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste steht und der Alkylrest die Guanidino- von der Iminogruppe durch 2 bis 7 Kohlenstoffatome trennt, dadurch gekennzeichnet,

daß man in entsprechenden (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen oder ihren Salzen, worin an mindestens einem Stickstoffatom benachbarten Alkylenkohlenstoffatom zwei Wasserstoffatome durch die Oxo- oder Thionogruppe ersetzt sind, die Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen durch Reduktion in Methylengruppen überführt.

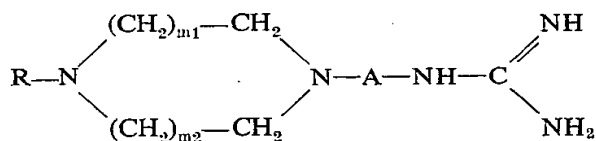
### UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man durch Einwirkung eines Leichtmetallhydrids, elektrolytisch oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators reduziert.
2. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Salze in die freien Verbindungen umwandelt.
3. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umwandelt.
4. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1–3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidine der Formel



oder ihre Salze verwendet, worin an mindestens einem Stickstoffatom benachbarten Alkylenkohlenstoffatom zwei Wasserstoffatome durch die Oxo- oder Thionogruppe ersetzt sind, und worin R für Alkyl mit 1–7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5 oder 6 Ring- und 1–4 Kettenkohlenstoffatomen oder mono- oder bicyclisches Aryl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylen-dioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1–4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod und/oder Halogen-niederalkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole  $n_1$  und  $n_2$  die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet, wobei die Summe  $n_1 + n_2$  eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt, und A für einen Alkylenrest mit 2–3 Kohlenstoffatomen steht, der die Guanidinogruppe vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt.

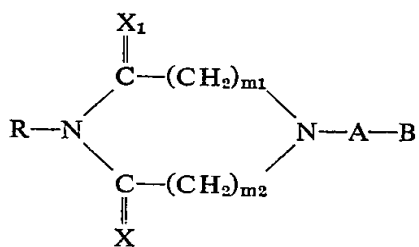
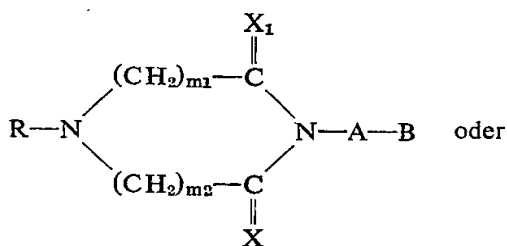
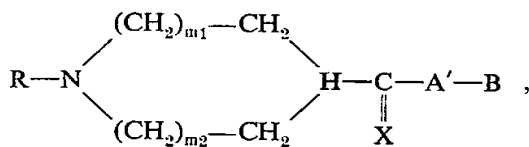
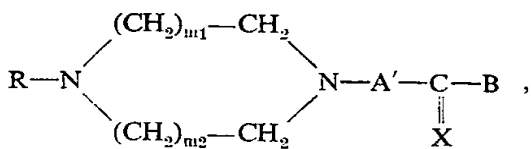
5. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidine der Formel



oder ihre Salze verwendet, worin an mindestens einem Stickstoffatom benachbarten Alkylen-

kohlenstoffatom zwei Wasserstoffatome durch die Oxo- oder Thionogruppe ersetzt sind, und worin R für einen Alkylrest mit 1-7 Kohlenstoffatomen steht oder einen Phenylrest bedeutet, wobei letzterer auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylen-  
 5 dioxo und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,  $m_1$  und  $m_2$  die Zahlen 1 oder 2 bedeuten, und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen darstellt.

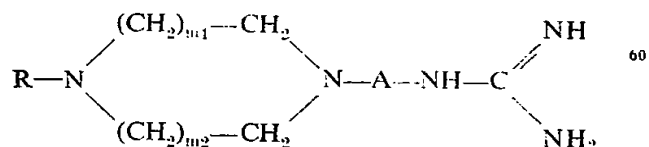
6. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formeln



oder deren Salze verwendet, worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl steht,  $m_1$  und  $m_2$  die Zahlen 1 oder 2 bedeuten, A für einen

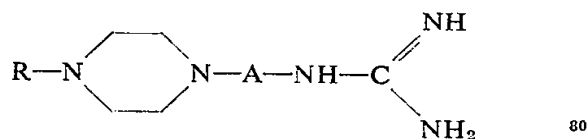
Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der B vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt, A' Methylen, 1,1- oder 1,2-Äthylen bedeutet, X für Sauerstoff oder Schwefel steht,  $X_1$  die gleiche Bedeutung wie X hat oder 2 Wasserstoffatome darstellt und B für die Guanidino-  
 50 gruppe steht.

7. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe (N-R-Aza-alkyleniminoniederalkyl)-guanidine der Formel



oder ihre Salze verwendet, worin an mindestens einem einem Stickstoffatom benachbarten Alkylen-  
 65 kohlenstoffatom zwei Wasserstoffatome durch die Oxo- oder Thionogruppe ersetzt sind, und worin R Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 1 oder 2 stehen und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen  
 70 bedeutet.

8. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe (4-R-Piperazino-niederalkyl)-  
 75 guanidine der Formel



oder ihre Salze verwendet, wobei an mindestens einem einem Stickstoffatom benachbarten Alkylen-  
 85 kohlenstoffatom zwei Wasserstoffatome durch die Oxo- oder Thionogruppe ersetzt sind, und worin A und R die im Unteranspruch 7 gegebene Bedeutung haben.

9. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe 2-(4-Methyl-piperazino)-  
 90 äthyl-guanidin oder seine Salze verwendet, worin an mindestens einem einem Stickstoffatom benachbarten Alkylenkohlenstoffatom zwei Wasserstoffatome durch die Oxo- oder Thionogruppe ersetzt sind.

CIBA Aktiengesellschaft